FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 **THÈSE** N° 370

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PAR

SÉMO ROSEMBLUM

né le 30 décembre 1899, à Jassy (Roumanie).

Les principes de la Chimiothérapie de la Tuberculose pulmonaire

Président : M. Fernand BÉZANÇON, *Professeur.*

PARIS
JOUVE & Cie EDITEURS
15, Rue Racine, 15

1930

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 **THÈSE** N°.....

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PAR

SÉMO ROSEMBLUM

né le 30 décembre 1899, à Jassy (Roumanie).

Les principes de la Chimiothérapie de la Tuberculose pulmonaire

Président : M. Fernand BEZANÇON, *Professeur.*

PARIS
JOUVE & Cie, EDITEURS
15, Rue Racine, 15

1930

LE DOYEN ..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMAND.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BESANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER .	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT ...	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.

II. — AGREGES EN EXERCICE (*Suite*).

MM.	
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER ...	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE..	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)..	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils ..	Physiologie.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE ...	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
FIESSINGER ..	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LÉRI	Clinique médicale.
MAUVRAY	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ...	Clinique chirurgicale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER . ..	Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY : Stomatologie.
CHAILLEY-BERT : Education physique.
LEDOUX-LEBARD : Radiologie clinique.
WEILL-HALLE : Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MES FRERES

A MA SŒUR

En signe de fraternel amour.

A TOUS LES MIENS

A MON AMI Léon ABRAMOVICI

Faible témoignage de ma grande affection.

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale à St-Antoine
Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, en témoignage de notre gratitude.

A M. LE PROFESSEUR AGREGE M. GARNIER

Chef de Service de l'Hôpital Lariboisière

Sentiments respectueux et reconnaissants.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE PARIS

PREFACE

Si l'on passe en revue l'histoire de la thérapeutique, depuis les époques où la critique scientifique a soumis à un contrôle rigoureux les procédés préconisés, on a l'impression d'une série de déceptions. Que de médicaments, qui ont soulevé tout l'abord un immense enthousiasme, sont tombés dans le discrédit aussitôt qu'on les a envisagés avec tant soit peu d'esprit critique. La crédulité humaine n'a pas changé depuis l'espoir de la découverte de la pierre philosophale et de la panacée universelle, mais nos moyens de contrôle sont devenus plus rigoureux et le thermomètre, le microscope et le cliché radiographique refroidissent notre ardeur bien souvent malgré nous.

Plus encore qu'aucune autre branche de la thérapeutique, le traitement de la tuberculose nous offre cet aspect désespérant de tentatives avortées et d'espoirs déçus. La découverte de la tuberculine par R. Koch, les essais de sérothérapie et de vaccinothérapie, après avoir soulevé un enthousiasme sans bornes, ont sombré les uns après les autres dans l'oubli et dans le discrédit. Les agents thérapeutiques chimiques n'ont jamais connu la vogue immense des

moyens biologiques. Leur origine remonte à l'époque empirique de la médecine, mais leur étude scientifique ne date en réalité que des travaux d'Ehrlich aux environs de 1910. — Le succès des méthodes d'Ehrlich dans les affections parasitaires a tout naturellement permis d'espérer la découverte d'une thérapeutique spécifique de la plupart des maladies microbiennes. Il n'en est malheureusement rien. Il semble que la thérapeutique antimicrobienne est infiniment plus complexe que le traitement des affections dues à une certaine catégorie de microorganismes. On sait le succès du traitement des spirochétoses, (syphilis, pian etc. par l'arsenic) du paludisme par la quinine, de l'amibiase par l'émétine etc. Rien de semblable en ce qui concerne les infections microbiennes, et en particulier la tuberculose. Ce n'est pourtant pas les tentatives qui ont manqué, il serait impossible dans les cadres de ce travail de passer en revue toutes les médications chimiques qui ont essayées contre la tuberculose. Un certain nombre d'entre eux semblent même avoir une sorte de spécifité d'action contre le bacille de Koch, comme on en peut juger d'après leur action sur les tuberculoses externes facilement accessibles. Nous avons choisi à dessein dans ce travail la tuberculose pulmonaire comme sujet, car c'est elle qui est le plus souvent visée, et c'est précisément elle dont le traitement semble d'une complexité extrême. Ce ne sont pas seulement les caractères particuliers du bacille tuberculeux qui interviennent dans la difficulté parti-

culière de la chimio-thérapie, c'est également sa localisation, la nature de la lésion, le terrain un peu spécial etc. — Ehrlich voyait la chimiothérapie d'une façon trop simple pour que l'on puisse appliquer ses principes sur le traitement de la tuberculose. Il visait avant tout à trouver la substance chimique qui se fixe d'une façon élective sur le microbe qu'elle est destinée à combattre. Son idée directrice était cette modification de l'adage classique « Corpora non agunt nisi *fixata* ». Il imaginait une véritable réaction chimique entre le microbe et le médicament, ce qui est peut être vrai pour un très petit nombre d'entre eux, mais qui ne s'applique certainement pas sur la majorité. A côté du facteur microbe, le facteur *terrain* semble de plus en plus devoir être envisagé.

La nécessité d'une recherche méthodique basée sur la connaissance de tous les facteurs s'est fait sentir depuis fort longtemps. Tout de suite après la guerre M. Rénon, — l'un de ceux qui se sont le plus occupés de la question de la thérapeutique chimique de la tuberculose, — déclarait, en parlant de ce problème : « Il est d'une telle ampleur qu'il ne peut être résolu par des recherches isolées et dispersées qui prendraient un très grand nombre d'années pour aboutir ». Plus dix ans se sont écoulés depuis ce moment et nous ne pouvons pas dire que le moindre progrès se soit fait sentir. — Un travail tel que le nôtre, ne pourrait avoir qu'une seule utilité, c'est de réunir les données qui découlent d'un certain nombre de travaux dispersés et d'essayer de mon-

trer à l'aide de ces données les principes directeurs des essais de chimiothérapie. Dans une première partie de notre travail nous essairons de synthétiser les méthodes qui sont susceptibles de nous rapprocher de la solution de notre problème. Nous étudierons ensuite dans le deuxième chapitre quelques médicaments qui nous semblent dignes d'attention. Nous résumerons enfin dans le troisième chapitre les quelques renseignements que nous jugerons utiles pour des tentatives futures.

Nous ne pouvons malheureusement pas conclure à l'action nettement favorable d'un médicament. Nous sommes obligés de reconnaître avec M. Mouzon qui, en exprimant l'opinion de la majorité des auteurs, déclare que « les médicaments pharmaceutiques de la tuberculose gardent une place jusqu'a présent modeste, mais légitime dans la pratique médicale, et il est indispensable que le médecin connaisse les principaux d'entre elles et sache au moins distinguer celles qu'il faut condamner formellement, et celles qui ne font pas de mal, ou qu'on a même quelques raisons de croire utile ».

Chapitre I.

LES BASES DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTITUBERCULEUSE.

Les origines de la thérapeutique par des agents chimiques ne peuvent être fixées par une date précise. De tous les temps la médecine a utilisé les propriétés curatives ou prétendues telles des substances minérales. Avant d'aborder notre sujet il est indispensable de nous entendre sur ce qu'est la chimiothérapie. De très nombreuses définitions en ont été faites par les différents auteurs, les unes trop étroites, les autres y englobant des procédés que nous ne pouvons traiter ici sans nuir à l'unité et au but de notre travail. Sans nous engager dans des considérations théoriques, nous définirons ce que nous entendrons par chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire, de la façon suivante : « c'est l'ensemble des procédés thérapeutiques qui met à profit, pour combattre la tuberculose pulmonaire, certaines propriétés des substances chimiquement définies, quelle que soit leur provenance, minérale, végétale ou animale. » Nous aurons ainsi éliminé tous les traitements symptomatiques dirigés contre la toux, l'hémoptysie etc.,

et nous ajouterons à la définition habituelle certains produits organiques utilisés sous une forme non chimique, mais dont nous connaissons le principe actif au point de vue de sa constitution.

La chimiothérapie antituberculeuse ainsi comprise existait de tous les temps et chez tous les peuples. Sur quoi était-elle basée ? Les procédés de la médecine ancienne sont systématiquement classés par le terme souvent dédaigneux de l'empirisme. En réalité cela paraît beaucoup plus complexe et il semble que l'empirisme soit encore le terme le plus évolué de la science médicale de nos ancêtres. L'empirisme est en réalité un procédé expérimental, dont seulement la technique est défectueuse, non le principe. Chez les anciens la valeur d'une expérience bien conduite était méconnue et ce sont les considérations théoriques qui en ont été déduites à tort ou à raison, qui décidaient de l'utilisation de la donnee expérimentale. Comme les considérations théoriques etaient presque toujours erronnées, la conclusion de l'expérience en était déformée. N'oublions pas que la plupart de nos médicaments chimiques contre la tuberculose sont d'origine empirique; est-ce une preuve de l'insuffisance de nos connaissances actuelles ou de la perspicacité des anciens, nous ne saurions le dire. Le *calcium* est utilisé contre la phtisie depuis des temps immémoriaux sous forme d'eau de chaux, de coquilles d'œufs pulvérisées, de carapace d'écrevisse et de crotte de chiens. Tous les auteurs modernes sont d'accord pour ranger ce métal parmi

les meilleurs moyens que nous connaissons pour favoriser la lutte de l'organisme contre le bacille de Koch. Les *corps gras* ont été recommandés contre la phtisie par les Chinois, par Hippocrate et par Avicenne. Nul ne conteste aujourd'hui l'action de certains acides gras, de leurs savons et surtout l'efficacité des lipoides dans la tuberculose pulmonaire. L'huile de foie de morue est utilisée depuis longtemps par des pêcheurs hollandais. Le Chaulmoogra médicament de choix de la lèpre et peut-être de la tuberculose est utilisé aux Indes depuis une époque fort lointaine. La contribution des méthodes modernes comparée à celle de l'empirisme est minime. Il est vrai que celles-ci ne datent guère que depuis une cinquantaine d'années et la perspective qu'elles ouvrent paraît immense, incomparablement plus vaste que les résultats acquis jusqu'ici.

La chimiothérapie scientifique n'a pu débuter que depuis la révolution pastorienne qui a complètement transformé l'aspect de la médecine. L'étude méthodique du traitement de la tuberculose n'était guère imaginable avant la découverte de son microbe pathogène par Koch. Depuis ce moment l'étude des substances médicamenteuses se fait par plusieurs méthodes qui loin de s'opposer sont toutes indispensables pour la détermination de l'activité du médicament, de son mode d'action, de ses indications et de sa posologie.

L'on peut diviser ces méthodes en trois groupes selon le but qu'elles visent : *a*) Etude du microbe

au point de vue chimique, sa composition, son alimentation, ses poisons.

b) Etude du terrain tuberculeux, ses modifications et ses caractéristiques chimiques; le substratum chimique de l'immunité antituberculeux.

c) Etude des médicaments; sur le microbe in vitro, sur les animaux inoculés par le microbe, action sur le terrain enfin action sur la tuberculose humaine.

Nous envisageons rapidement chacune de ces méthodes d'investigation.

A) *Etude chimique du bacille de Koch.*

Il ne semble pas nécessaire d'insister sur l'importance primordiale de cette étude. Elle doit nous renseigner sur les besoins du microbe, sur les substances qui sont indispensables à sa végétation, sur celles qui au contraire l'empêchent de se multiplier; autant de renseignements de très grande valeur pour la chimiothérapie. La plupart des études de cette catégorie-là ont été faites dans un but différent, elles visent surtout la culture du bacille de Koch. Ceci ne les empêche pas de pouvoir servir pour des essais thérapeutiques, mais c'est la cause de certaines lacunes qu'elles présentent. On procède en général de deux façons : analyse chimique du microbe d'une part et constitution de milieux artificiels d'autre part. Nous n'entrons pas ici dans des détails de technique, nous nous contenterons d'exposer les résultats.

La composition minérale du bacille de Koch a pu

être déterminée à l'aide de l'analyse de la cendre du microbe cultivé. Les éléments suivants ont été trouvés par divers auteurs (Krauss et Siebert, Schweinitz et Dorset, Johnson et Brown). Cl, S, P, Si, Na, K, Ca, Mg en quantités dosables et le Zn à l'état de traces. En réalité ces résultats sont de peu de valeur car la composition qualitative et quantitative du microbe semble déprendre pour une grande part de la composition du milieu de culture, son acidité, la race du bacille et l'âge de la culture.

Les milieux synthétiques ont fourni plus de résultats. H. Martin, Kühne, Proskauer et Beck etc. ont étudié le milieu minéral le plus simple dans lequel le bacille de Koch se développe. Ces derniers auteurs ont montré que le phosphate monopotassique, le sulfate de magnésie et le sulfate de potasse suffisent, pour la composition minérale d'une culture élémentaire. MM. Bezançon, Philibert et P. Boudin ont montré que seuls P, K, Mg, et S sont indispensables à la végétation du bacille tuberculeux. Ces éléments sont obligatoires et aucun d'entre eux ne peut être remplacé par des éléments chimiquement voisins. Le magnésium ne se remplace pas par le calcium ou par le strontium, ni par les sels de terres rares (Frouin), le potassium ne se remplace pas par le sodium, le coesium ou le lithium. (Sauton). — Au point de vue organique le bacille de Koch a besoin surtout de sucre et de matière grasse. Depuis les travaux de Nocard et Roux il semble que le microbe est surtout susceptible d'utiliser la glycérine pour la

formation de ces corps. Aucune autre substance, aucun sucre ne peut suppléer à l'action de la glycérine sur le développement du bacille. L'addition de différentes substances aux cultures est susceptible de renseigner dans une certaine mesure sur ce que ces substances feraient in vivo. Nous réservons cette méthode pour l'étude des médicaments.

Somme toute, malgré l'insuffisance de nos connaissances, nous pouvons dire que certaines substances minérales, comme le S, P, K, Mg et des substances organiques glycérine, albumines du plasma, etc. sont indispensables à la vie du bacille tuberculeux. Au point de vue pratique il est très difficile de tirer des conclusions de ces données. Ces mêmes éléments sont nécessaires au maintien de la vie de notre organisme et il nous serait impossible de nous en priver. Il nous semble qu'à l'état actuel de nos connaissances il est impossible de priver le bacille de Koch de ses aliments essentiels sans nuire en même temps à notre organisme.

B) *Etude chimique du terrain tuberculeux.*

Aucune étude méthodique n'a été faite dans le but de déterminer les modifications chimiques qu'apporte dans l'économie l'infection tuberculeuse. Les quelques faits épars peuvent être interprétés de deux façons différentes : le terrain prétuberculeux qui prédisposerait à l'infection et les modifications qui en sont la conséquence.

Très peu de conclusions valables se dégagent de ces travaux poursuivis sans idée directrice. Tous les auteurs sont d'accord pour ce qui concerne les modifications profondes du métabolisme du calcium. Cliniquement depuis longtemps on a constaté la fréquence de la phosphaturie chez les tuberculeux. La carie dentaire serait de 50 % supérieure chez les tuberculeux pulmonaires que chez les sujets normaux (H. Martin). La tendance à la décalcification existe dans la tuberculose expérimentale des animaux. Tout se passe comme si l'organisme tuberculeux avait perdu le pouvoir de fixer le calcium dans les tissus. Si l'on ajoute que la calcification est un des processus les plus fréquents de guérison des foyers tuberculeux, on conçoit toute l'importance du calcium dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Il semble en être de même pour les corps gras et les lipoides. MM. Chauffard, G. Laroche et Grigaut ont constaté chez les tuberculeux une diminution de la cholestérine sanguine. D'un point de vue purement clinique chacun sait que l'infection tuberculeuse est celle qui s'accompagne de l'amaigrissement le plus intense. Il est d'ailleurs probable que ces deux ordres de troubles nutritifs sont intimement liés et sont dûs à la même cause. M. Sergent incrimine pour tous les troubles l'insuffisance surrénale. On connaît le rôle des capsules surrénales dans le métabolisme des lipoides et il semble que l'adrénaline joue un rôle important dans la fixation du calcium. Quant aux

modications de la sécrétion interne thyroidienne, les avis des différents auteurs sont trop discordants pour pouvoir en tenir compte.

M. Achard et ses collaborateurs s'occupent des modifications du plasma sanguin dans la tuberculose pulmonaire; nous n'insistons pas sur ces travaux qui ne semblent pas avoir une application thérapeutique immédiate. Il nous semble que les deux données à retenir à l'état actuel de nos connaissances, sont la perte du pouvoir de fixation du calcium et le trouble du métabolisme des corps gras et des lipoides.

C) *Etude des médicaments proprement dite.*

Trois étapes semblent nécessaires pour l'étude d'une substance chimique sur la tuberculose pulmonaire : l'action sur le bacille in vitro, l'influence sur la tuberculose expérimentale et l'action chez l'homme. La technique de toutes ces études semble bien réglée actuellement et s'il y a des objections possibles, elles ne peuvent s'adresser qu'au principe. En effet l'étude du médicament sur le bacille in vitro ne peut tenir compte que du facteur-microbe et néglige nécessairement le terrain. L'étude de la substance chez l'animal tuberculeux est entâchée d'autres causes d'erreurs : la localisation et même la nature de la tuberculose expérimentale n'est pas exactement semblable à celles de la tuberculose pulmonaire humaine. Toutes ces raisons font qu'aucun des procédés ne peut nous donner des résultats infaillibles

et ce n'est que l'expérimentation clinique qui peut nous renseigner sur l'action véritable d'une substance médicamenteuse dans le cas qui nous occupe. Mais on est en droit d'appliquer les divers médicaments sur l'homme avant de s'être assuré de son innocuité. Nous croyons donc que les deux premières étapes des investigations ont deux buts : elles peuvent nous renseigner dans une certaine mesure de l'activité des médicaments, mais elles doivent viser avant tout l'application en thérapeutique humaine.

Innombrables sont les produits chimiques dont l'action a été étudiée in vitro sur le bacille de Koch. Nous ne pourrions même pas les énumérer tous et ils n'ont du reste aucun intérêt, car très peu d'entre eux ont une influence appréciable sur l'animal tuberculeux. Le but de ces recherches in vitro est beaucoup plus une détermination quantitative du pouvoir bactéricide que le choix qualitatif de la substance. On choisit naturellement le produit qui tue le bacille à la dose la plus faible. Il semble extrêmement difficile de parler d'action élective, car l'expérience a montré qu'il n'existe pas de substance chimique qui s'attaque aux mirobes tout en respectant la cellule de l'organisme infecté. « Il y a d'étroits rapports entre les affinités pour les éléments de l'organisme et pour les parasites. » (Morgenroth) Tout au plus peut-on distinguer des substances à coefficient de partage plus ou moins élevé. La méthode des colorants qui se fixent électivement sur les microbes ne semble pas pouvoir être appliquée sur la chimiothé-

rapie antituberculeuse, malgré le succès de cette méthode contre certains parasites.

Somme toutes les ressources de la méthode des cultures sont assez réduites. Les produits chimiques minéraux ou organiques ne se trouvent pas dans des conditions d'action identiques dans une culture de bacille de Koch que dans l'organisme tuberculeux, ni au point de vue qualitatif ni au point de vue quantitatif. En plus, comme nous l'avons déjà dit cette méthode fait complètement abstraction du facteur terrain.

L'expérimentation sur l'animal réceptif pour le germe tuberculeux réalise des conditions qui sont plus près de la thérapeutique humaine. Elle tient compte de l'action éventuelle du médicament sur les réactions du terrain en même temps qu'elle offre l'occasion au produit de prouver son action sur des lésions tuberculeuses, dans lesquelles le microbe semble se trouver dans un milieu différent de celui des cultures artificielles. Il n'y a qu'une critique importante à faire c'est la question de la nature de la tuberculose expérimentalement réalisée et le siège des lésions qui ne sont pas identiques à ceux de la tuberculose pulmonaire humaine. Néanmoins il nous semble que c'est actuellement le meilleur procédé pour étudier l'action d'un médicament avant de l'appliquer à l'homme. Il doit en outre étudier l'action toxique des médicaments, en déterminer la posologie approximative pour servir d'indications aux applications chez l'homme.

Il nous reste à envisager l'expérimentation chimique qui est le dernier terme de l'étude d'un médicament et qui en est en même temps le seul critérium valable. L'allure clinique et évolutive de la tuberculose pulmonaire rendent même cette méthode extrêmement incertaine. Rien n'est plus variable que l'évolution spontanée d'une tuberculose pulmonaire chronique surtout, comme c'est actuellement la règle, elle est influencée par une cure sanatoriale ou hygiéno-diététique. Nous reviendrons dans la dernière partie de notre travail sur la façon dont on doit comprendre actuellement l'interprétation des résultats de cette méthode.

Nous croyons avoir montré dans ce qui précède les immenses difficultés que rencontre l'étude des substances chimiques dans la thérapeutique antituberculeuse. Nous n'avons en ce moment guère de critérium pour pouvoir juger de leur action. La découverte de la thérapeutique spécifique de la tuberculose nous semble encore très loin, et des études préalables sur la nature chimique du bacille de Koch et sur le substratum chimique du terrain tuberculeux et de l'immunité anti-tuberculeuse nous semblent indispensables avant d'aborder l'étude de l'action des médicaments proprement dite.

Chapitre II

L'Etat actuel de la chimiothérapie antituberculeuse.

Nous ne saurions dans ce chapitre nous étendre sur toutes les tentatives de thérapeutique antituberculeuse par des substances chimiques innombrables et extrêmement variées. Cela n'aurait d'ailleurs aucun intérêt car le plus grand nombre d'entre elles sont aujourd'hui complètement oubliées. Nous ne tiendrons compte que des essais qui ont parcouru toutes les étapes des différents procédés d'investigation et notamment qui ont été appliqués à l'homme. Aucune classification physiologique n'est possible à l'état actuel de nos connaissances sur l'infection tuberculeuse et sur le mode d'action des médicaments. Nous les diviserons donc simplement selon leur nature chimique en substances minérales et organiques.

A) *Chimiothérapie à l'aide de produits minéraux.*

Parmi les *métalloïdes* nous ne retiendrons guère que l'iode et l'arsenic. Il y a bien eu des essais au siècle dernier et encore tout récemment (méthode Renner) par le chlore; mais il ne semble pas que

les résultats soient assez intéressants pour que l'on puisse en tenir compte.

L'iode administré sous forme de teinture d'iode, d'iode métalloïdique, d'iodure de potassium et de combinaisons organiques (sirop iodotannique iodo-benzo-méthyl-formine, etc.) a été employé depuis le commencement du siècle dernier. Piorry puis G. Sée montrent que ce métalloïde provoque une réaction focale très nette au niveau du poumon lésé; dans un certain nombre de cas les phénomènes d'activation ont pu être suivis de régression des lésions. L'effet surprenant de la thérapeutique iodée dans les affections mycosiques ont fourni encore une preuve importante des possibilités de cette méthode dans la tuberculose. Parmi les travaux récents nous signalons celui de M. Dufour qui a obtenu trois beaux succès par l'injection intraveineuse d'uraseptine. M. Petit emploie l'iode electrocolloïdal. MM. Bonnamour et Delore préconisent des inhalations d'iode et des injections intratrachéales de lipiodol. Il semble en effet que l'iode soit un excellent médicament dans certaines tuberculoses torpides sans localisation nette et surtout sans ulcération; dans ces dernières formes il serait plutôt contrindiqué à cause des activations graves possibles.

L'arsenic est un vieux médicament empirique de la phtisie. Il a été prescrit par Hippocrate sous forme d'orpiment et de sandaraque. Trousseau le remet en faveur sous forme d'acide arsénieux et d'inhalations d'arsenic. Actuellement on insiste surtout sur l'action

des arsenicaux organiques (cacodylates, arrhénal, novarsenobenzol etc.) sur la nutrition générale des tuberculeux et dans les cas de coexistence de syphilis et de tuberculose. Dans ces derniers cas l'arsenic et le traitement de choix (Léon Bernard et Paraf).

Parmi les *métaux* plusieurs doivent retenir notre attention. Le calcium est un des médicaments les plus anciens de la tuberculose. Il a été rangé parmi les meilleurs médicaments du terrain tuberculeux par les travaux de Ferrier en 1906. En dehors de la décalcification intense de l'organisme tuberculeux plusieurs arguments plaident en faveur de son efficacité. La calcification est un des processus de défense les plus importants des lésions tuberculeuses. Le calcium additionné à une culture de bacille de Koch en retarde le développement. L'utilisation thérapeutique du calcium se fait de deux manières principales : l'administration de sels de calcium par la voie buccale ou parentérale et les différents régimes dits de récalcification ou de réminéralisation. Parmi les sels de calcium les plus employés sont le carbonate et le sulfate, quoique assez mal supportés. Brühl et Buc ont préconisé en 1913 des injections intraveineuses de chlorure de calcium. Rénon préfère aux sels minéraux mal assimilés certains sels organiques : tannates, lactates, albuminates, etc. Une forme d'utilisation du calcium est l'inhalation préconisée en France surtout par Coutière. Les régimes réminéralisants sont extrêmement nombreux. Nous ne pouvons entrer ici dans leurs détails. En Allema-

gne récemment Sauerbruch a préconisé un régime spécial qui favoriserait la fixation des métaux alcalino-terreux et en particulier du calcium par l'élimination du sodium. Ce régime, le régime de Gerson donnerait des résultats extrêmement intéressants, mais sa mise en pratique semble rencontrer de très grandes difficultés. Un grand reproche semble devoir être adressé à toutes ces méthodes de récalcification, c'est de réaliser une sorte de tonneau des Danaïdes. L'organisme tuberculeux est incapable de fixer le calcium, tous les sels de chaux passent donc dans l'urine peu de temps après leur administration. Il serait plus logique de favoriser la fixation de ce métal et en effet M. Serge préconise dans ce but l'adrénaline, d'autres auteurs associent à l'administration de sels de calcium des cures de rayons ultraviolets ou la vitamine D.

Quoi qu'il en soit le calcium, comme le déclare M. Sergent « est un agent préventif de tout premier ordre chez les prédisposés et un moyen curatif merveilleux au début de la maladie ».

Le cuivre a été introduit dans la thérapeutique de la tuberculose à la suite de l'observation de Luton en 1894 qui a constaté que les ouvriers travaillant dans le cuivre sont très rarement tuberculeux. Coudert préconise en 1912 des inhallations de verdet (acétate neutre de cuivre). En même temps en Allemagne la comtesse V. Linden démontre l'action du chlorure cuivrique sur la tuberculose expérimentale du cobaye. Strauss, Eggers, Meissen etc. l'ont expé-

rimenté en clinique et en ont vanté les effets remarquables. Par contre les auteurs américains (L. de Witt et Sherman, Harry J. Corper) montrent les inconvénients de son usage, comme des lésions locales de nécrose et lui dénient toute influence sur l'évolution de la tuberculose. Nous reviendrons encore sur une forme spéciale de cuivre, le morrhuate de cuivre colloïdal.

Les sels de terres rares ont été appliqués à la suite des résultats expérimentaux de Frouin en 1912. En dehors de leur action bactéricide à faible dose, ces sels pourraient provoquer une leucocytose mononucléaire. Les essais cliniques de MM. Grenet et Drouin, de M. Rénon, de MM. Esnault et Bron ont été encourageants avec, dans quelques cas, disparition des bacilles dans les crachats. Les sels de néodyme, praséodyme, samarium, caerium, etc. semblent avoir d'excellents résultats au début de la tuberculose pulmonaire chronique. Ils sont contrindiqués dans les formes aiguës.

Nous avons laissé en dernier les sels d'or dont l'usage se répand de plus en plus et qui comptent de nombreux défenseurs parmi les maîtres de la phtisiologie française. L'emploi de ce métal est né entièrement de l'expérimentation. R. Koch a constaté en 1890 que le cyanure d'or et de potassium empêche la culture du bacille tuberculeux à la dose de un millionième. Les quelques essais thérapeutiques basés sur cette constatation n'ont eu aucun succès et Calmette et Breton ont montré en 1913 que la culture

du bacille est possible en présence de quantité croissantes de sels d'or. Holger Mollgaard a repris l'étude des sels d'or plus récemment et expérimentant avec le thiosulfate d'or et de sodium il obtient des résultats cliniques appréciables. Pendant les années 1926 à 1929 les avis ont été extrêmement divers. Tous les auteurs qui se sont occupés de la question se sont montré très circonspects dans son emploi. En 1929 MM. Léon Bernard et Ch. Mayer ont publié leur statistique de 142 cas. Sur ces 142 malades 62 ont été nettement améliorés (43 %). Le contrôle radiologique a montré la diminution des cavernes et une évolution très nette vers la sclérose. En comparant ces résultats avec des améliorations spontanées les auteurs montrent que ces dernières ne voient qu'avec la fréquence de 5 %. L'autothérapie serait applicable dans tous les cas sauf la cachexie très avancée, la diarrhée et l'albuminurie. Les auteurs concluent que malgré que l'or ne soit pas un traitement spécifique de la tuberculose pulmonaire, son action favorable est indéniable surtout au moment des poussées évolutives. L'or agirait peut-être en favorisant la sclérose, comme les images radiologiques tendent à le démontrer. MM. Leuret, Caussimon et Draydrain sont d'accord avec les auteurs précités sur le mode d'action probable de l'autothérapie. La thèse de Henri Molard inspirée par Dumarest (d'Hauteville) donne une étude très documentée sur les sels d'or. L'auteur conclut à une amélioration durable dans 50 % des cas. La thérapeutique de la tuberculose pul-

monaire par les sels d'or est très largement expérimentée dans divers pays étrangers et il semble que nous possédions là un agent de sclérose très efficace dans les formes qui présenteraient déjà une légère tendance vers l'évolution fibreuse.

B) *Corps de la chimie organique.*

Nous retiendrons surtout deux groupes de ces substances : certains corps aromatiques extraits pour la plupart du goudron et des matières grasses sous toutes les formes, acides, éthers, savons et lipoïdes.

La créosote et ses dérivés (taphosote, gaïacol, thiocol, etc.) ont joui d'une vogue extraordinaire vers les années 1874 à 1877 à la suite des études de Bouchard et Gimbert. L'expérimentation a démontré que ces corps sont sans aucune action sur le bacille de Koch, leur action est purement symptomatique sur l'expectoration, la toux et les phénomènes généraux. Ils sont souvent mal supportés par l'estomac et même des accidents toxiques graves peuvent survenir à la suite d'une administration trop prolongée. Actuellement on ne considère plus guère la créosote et ses dérivés que comme un agent thérapeutique adjuvant de médiocre valeur.

Il n'en est pas de même des matières grasses qui semblent ouvrir en ce moment la perspective la plus vaste pour la chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire. La graisse animale et humaine appartient à l'arsenal thérapeutique ancestral de la phtisie. L'huile de foie de morue peu après son introduction

en thérapeutique par Perceval en 1790 a été appliquée sur le traitement de la tuberculose. Pereira, Grancher, Daremberg, etc. l'ont très largement utilisée. D'un autre côté le Chaulmoogra est depuis longtemps considéré comme un véritable traitement spécifique de la lèpre due à un microbe très voisin du bacille de Koch. Nous n'insistons pas sur ces produits, nous envisagerons seulement l'action de certains corps qu'ils contiennent, dont la constitution chimique est connue et qui semblent être précisément les principes actifs de l'huile de foie de morue et de l'huile de Chaulmoogra. Deux acides gras ont été isolés des semences de Taraxtogenos Kurzii et de Hydnocarpus Wightiana, plantes qui fournissent l'huile de Chaulmoogra : l'acide hydnocarpique à point de fusion élevé et l'acide gynocardique qui est un mélange de plusieurs acides et qui a un point de fusion assez bas. Encouragé par les résultats remarquables des injections intramusculaires d'hydnocarpates de soude dans la lèpre, L. Rogers l'a essayé dans la tuberculose pulmonaire. Les injections ont provoqué des réactions générales et focales très violentes, mais ils étaient suivis d'améliorations très nettes (5 guérisons sur 6 cas). L'acide morrhuique isolé de l'huile de foie de morue semble avoir une action semblable mais expérimentalement seuls les dérivés de Chaulmoogra sont bactéricides vis-à-vis du bacille de Koch. D'autres sels et éthers de ces acides furent préconisés ultérieurement. MM. Grigaut et Tardieu emploient le morrhuate d'éthyle,

Séabra, Meireilles, Salgado, etc. vantent les bons résultats du morrhuate de cuivre colloïdal. Ce dernier produit aurait donné aux auteurs suaméricains des résultats remarquables; 78 % de chute de la température, 35 % de disparition de bacilles dans les crachats.

Ces résultats, malgré leur insuffisance actuelle, nous semblent dignes d'intérêt. Pour plusieurs raisons que nous développerons ultérieurement les corps gras et surtout les savons nous semblent être tout désignés pour le traitement de la tuberculose pulmonaire, d'autre part, le Chaulmoogra selon les expériences in vitro semble posséder une action élective sur la bacille de Koch (action inhibitrice 100 fois plus forte que celle du phénol pur. On connaît l'action des acides gras non saturés sur les microbes et leur toxines, par les travaux de M. Vincent. Or, les acides de l'huile de foie de morue et de l'huile de Chaulmoogra sont précisément des acides gras non saturés à indice d'iode très élevé. Il semble somme toute que ces produits représentent un ébauche de véritable traitement spécifique de la tuberculose et d'une façon générale de toutes les affections à baciles acido-résistants. Nous rattachons aux corps gras les dérivés de l'acide cinnamique (cinnamate de soude, éther bensyl-cinnamique. Certains auteurs (Landrer, Barbary etc.) auraient obtenu quelques beaux succès à l'aide de l'injection de ces subtances.

Le rôle des lipoides dans le traitement de la tuberculose doit à notre avis être interprété d'une façon

tout à fait différente de celui des corps gras proprements dits. Les lipoides semblent aujourd'hui jouer un rôle important dans le mécanisme des défenses de l'organisme. L'action de la cholesterine de la lécithine et des stérols irradiés peut s'expliquer de cette façon et encore en favorisant la fixation du calcium. Les extraits d'organes riches en lipoides (foie, rate, moelle osseuse, tissu nerveux etc.) semble être actuellement la meilleure forme de leur administration.

Nous nous bornons là pour le résumé des substances médicamenteuses employées en ce moment pour combattre l'infection tuberculeuse. Nous croyons pouvoir en mettre quatre en vedette qui, loin de s'opposer, se complètent :

le calcium, médicament du terrain tuberculeux,

les sels d'or, agents du sclérose,

les acides gras du Chaulmoogra, agents de lyse du bacille de Koch

et les lipoides, agents de l'immunité.

Chapitre III.

LES PERSPECTIVES DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTITUBERCULEUSE

La difficulté du problème qui nous occupe est telle, les méthodes dont nous disposons sont à tel point insuffisantes que certains auteurs, dont M. Marfan nient la possibilité d'une chimiothérapie spécifique de la tuberculose pulmonaire. Devons nous accepter cette solution désespérée ? Nous ne le croyons pas. Au contraire nous pensons avec M. Calmette que le perfectionnement de nos méthodes pourra un jour « nous permettre d'explorer avec profit les immenses perspectives que la chimiothérapie commence à peine à faire miroiter à nos yeux ».

En quoi pouvons nous perfectionner nos méthodes, dans quel sens devons nous pousser nos investigations pour nous rapprocher de la solution de notre problème; voilà les grandes questions qui se posent. Nous allons tenter de résumer rapidement ce que nous croyons être les postulats du médicament spécifique de la tuberculose pulmonaire.

1° *Stabilité.* Un très grand nombre de produits qui se montrent fortement bactéricides in vitro

contre le bacille de Koch n'agissent pas in vivo car ils subissent d'importantes modifications dans l'organisme qui les privent de leurs propriétés antimicrobiennes (Calmette). Il faut donc choisir des corps qui sont chimiquement stables et il faut surtout éviter leur passage dans des organes à forte activité chimique, comme le foie. On sait que tous les phénols par exemple, sont arrêtés par le foie et on comprend ainsi l'échec de la médication par la créosote. Il faut administrer presque tous les agents chimiques par les voies parentérales pour que l'on puisse s'attendre à un résultat. Une exception est cependant à faire pour les matières grasses qui au contraire arrivent plus facilement au poumon si elles sont absorbées par les muqueuses intestinales.

2° *Action élective sur le bacille de Koch.* Nous avons vu ce qu'il fallait entendre par action élective. Ce terme ne peut en aucun cas être employé dans un sens absolu. C'est uniquement un coefficient de partage entre les tissus de l'organisme et le microble pathogène visé. Pour que l'on puisse parler d'action élective il faut que la substance en question agisse sur le bacille à des doses qui ne nuisent pas à l'organisme. Tout se réduit donc pratiquement à une question de dose. C'est précisément le but des études in vitro qui sont censées de déterminer avec une grande précision la dose de produit chimique nécessaire pour empêcher ou arrêter la végétation du bacille tuberculeux. Le chiffre fourni par cette étude in vitro n'a aucune valeur absolue, il faudra le mettre en

rapport avec la toxocité du produit sur l'organisme de l'animal vivant. Plus le rapport *dose nécessaire pour inhiber une culture,* dose toxique par kgr. d'animal est faible plus le produit en question est interessant. Il est difficile de déterminer ce coefficient par l'expérimentation animale seule, car celle-ci ne fournit guère de données quantitatives sur l'action anti-microbienne de la substance chimique. Il est indispensable de pratiquer les deux moyens d'investigation.

3° *La substance médicamenteuse doit atteindre la lésion tuberculeuse à un état de concentration suffisante.* Deux facteurs sont là à envisager : la nature particulière de la cellule tuberculeuse et la localisation pulmonaire de la lésion.

« La cellule tuberculeuse — dit M. Calmette — n'est plus une celleule normale, mais un complexe nouveau, formé par la symbiose du bacille tuberculeux avec les éléments constituants de la cellule géante ». Cette cellule vit indépendamment de l'organisme au dépens duquel il se développe. La lésion tuberculeuse ne conserve aucune connexion vasculaire avec les tissus environnantes et devient somme toute un corps étranger dans cet organisme. Sa nutrition se fait par osmose et très probablement par imbition. M. Calmette pose comme condition importante la propagation par osmose de la substance médicamenteuse. Il nous semble difficile de souscrire à cette condition. Nous ignorons complètement les conditions organiques de l'osmose, les rapports de

tension osmotique des diverses substances. Les changes osmotiques semblent infiniment plus complexes dans un organisme vivant que dans un osmomètre. Il y a là un problème qui est peut être fondamental, mais qui est enveloppé d'une obscurité complète pour nous. Comment une substance chimique peut pénétrer à l'intérieur du tissu tuberculeux et ensuite cette substance peut attaquer le germe tuberculeux lui-même; nous n'en savons rien. Il peut sembler à priori plus facile de guérir des infections tuberculeuses diffuses sans localisation nette que des tuberculoses à lésions contituées, comme c'est le cas pour la tuberculose pulmonaire. Mais c'est cette dernière qui nous occupe et il faut que nous nous rendions compte de toute la difficulté. Des expériences fort anciennes, mais incontestées de Camus et Pagniez ont montré que l'objection de certains acides gras provoque au niveau du poumon des lésions absolument analogues à celles que détermine le bacille de Koch. Il semble d'autre part que ce bacille lui-même soit en grande partie constitué par des corps gras; probablement à l'état de graisse neutre et à l'état d'acide gras. Si nous rapprochons de ces faits l'action des savons sur les graisses, nous devons arriver à la conclusion que ces derniers corps doivent agir sur le bacille en le dissolvant en entier ou en en dissolvant la gaine graisseuse et le rendant ainsi plus vulnérable. L. Rogers croit que les savons de Chaulmoogra agissent de cette sorte et qu'en plus la destruction de la gaine protectrice du bacille per-

met la mise en liberté de substances à propriétés antigéniques favorisant l'installation de l'immunité.

La localisation pulmonaire elle-même est une preuve en faveur de l'action des corps gras et en particulier des savons. On sait depuis les travaux de MM. Roger et Binet le rôle important que joue le poumon dans le métabolisme des matières grasses. Une grande partie de la graisse introduite par la voie digestive gagne le poumon par l'intermédiaire du canal thoracique. D'après la théorie de M. Calmette le bacille de Koch lui-même aurait suivi cette voie et après pénétration à travers la muqueuse intestinale il gagnerait les voies lymphatiques qui le conduisent directement au médiastin et au poumon sans passer par le foie où il risquerait d'être détruit. Les matières grasses médicamenteuses arrivent donc directement au poumon sans être diluées auparavant dans les autres organes. Ceci nous semble important au point de vue de la concentration du produit au niveau des lésions et du microbe. Les matières grasses introduites par la voie digestive suivent exactement le trajet parcouru par le bacille; condition très favorable pour le combattre si elles sont pourvues d'une action quelconque sur lui. Nous avons vu ce qu'il en était pour les matières grasses proposées, les savons des acides extraits de l'huile de foie de morue et du Chaulmoogra. Ces savons semblent avoir l'effet d'un dissolvant sur le bacille de Koch, c'est l'explication qui nous semble la plus rationnelle. D'autres auteurs pensent que l'introduction

de corps gras augmenterait le pouvoir lipasique du sang qui agirait alors sur les graisses constituant le bacille. Une autre explication nous semble être tentée. On connaît les besoins du bacille tuberculeux en glycérine. Lui sert-elle à fabriquer du sucre, ou de neutraliser ses acides gras, nous n'en savons rien. Il n'en est pas moins vrai que la glycérine est l'aliment le plus important de ce microbe. Les savons n'agiraient-ils pas en enlevant au bacille sa nourriture glycérinique pour se transformer au niveau du poumon en graisses neutres, en un mot est-ce que les savons en s'étherifiant au niveau du poumon n'utiliseraient pas toute la glycérine nécessaire à la nutrition du bacille de Koch. C'est une hypothèse parmi les autres et qui demande encore sa vérification expérimentale. Un fait pratique important découle de ces hypothèses, c'est la supériorité de la voie digestive pour l'administration de ces matières grasses antituberculeuses. Pour celles que l'estomac tolère mal, on peut toujours prescrire un lavement.

En somme, si les corps gras ne remplissent pas toutes les conditions que nous avons cru nécessaire de fixer pour l'hypothétique traitement spécifique de la tuberculose, ils sont néanmoins par leur voie d'absorption et par leurs propriétés bactéricides évidentes les meilleurs agents thérapeutiques que nous connaissions jusqu'ici pour combattre la tuberculose pulmonaire. Ils sont dans le cas du chasseur qui a la chance de pouvoir suivre la piste du gibier sans

dépenser de l'énergie en de vaines recherches autour de lui.

Nous n'insistons pas sur les autres modalités de l'attaque du germe tuberculeux, notamment pour ce qui concerne la modification du terrain dans le sens favorable. Nous pensons qu'ici la chimiothérapie ne pourra jamais jouer qu'un rôle de second ordre. La déminéralisation des tuberculeux est due non pas à une insuffisance de leur alimentation en chaux, mais à la perte du pouvoir d'utiliser celle-ci. L'opothérapie, les vitamines etc. sont peut-être beaucoup plus importantes que l'apport de calcium. Quant à l'immunité, son absence relative dans la tuberculose est due beaucoup plus à la nature un peu spéciale du germe qu'à un amoindrissement du terrain. Les médicaments favorisant la sclérose sont peut-être plus importants à considérer. Les résultats obtenus par les sels d'or prouvent que leur action peut être vraiment appréciable.

Il nous est indispensable de dire un mot avant de terminer sur les moyens que nous avons de juger sur l'activité d'un médicament. Les procédés expérimentaux, quelque soient leurs résultats, ne peuvent en aucun cas avoir une valeur décisive. Ils fournissent des preuves de présomption, ils fournissent surtout des indications sur la toxicité du médicament, mais leur témoignage est insuffisant en faveur de la véritable valeur du produit. Nous retiendrons donc seule l'application de la substance en thérapeutique humaine.

L'appréciation des résultats même par cette méthode est extrêmement difficile. L'évolution spontanée de la tuberculose pulmonaire, même la plus grave en apparence, se fait dans de nombreux cas vers la guérison. La cure sanatoriale, un traitement hygiéno-diététique bien conduit assurent le succès dans un grand nombre de cas en l'absence de tout médicament et de toute collapsothérapie. Comment juger alors de l'influence que la chimiothérapie a pu avoir sur l'évolution de la maladie ? Ce n'est qu'en observant des règles strictes que l'on pourra éviter de porter un jugement favorable immérité sur un produit expérimenté. Nous croyons pouvoir fixer les règles de la façon suivante :

1° *Action sur l'état général.* Le syndrome général qui accompagne l'évolution de la tuberculose pulmonaire renseigne mieux que n'importe quelle autre donnée sur l'allure évolutive d'une lésion, de son extension, de sa nature en un mot du degré d'imprégnation tuberculeuse du malade. Ce degré d'imprégnation est la fonction non seulement du bacille, mais de la résistance du sujet. Un produit médicamenteux qui modifie favorablement le syndrome général n'est pas forcément un médicament de la tuberculose; il améliore tout simplement l'état général et rend l'organisme plus apte à se défendre contre l'infection. On ne peut donc pas se baser uniquement sur les signes généraux, ils ne constituent qu'une donnée de l'appréciation de la valeur du médicament. Il faut encore distinguer les modifications

immédiates et tardives. Les aggravations qui apparaîssent très précocément après l'administration du médicament nous semblent plutôt plaider en faveur de l'activité de celui-ci. La réaction serait alors une sorte d'activation de la lésion tuberculeuse, comparable à la réaction d'Erxheimer après administration des arsénicaux dans la syphilis. Les modifications tardives sont seules décisives. Si elles se font dans le sens de l'aggravation, le produit est à proscrire, si au contraire une amélioration lente mais nette se produit grâce au produit utilisé, c'est une preuve de son activité et on peut alors utiliser cette amélioration de l'état général comme une preuve parmi les autres.

2° *Action sur l'élimination de bacilles.* Il y a lieu de faire toutes les réserves sur la valeur de cette preuve. Depuis qu'on sait que le germe tuberculeux peut revêtir des formes invisibles au microscope, la disparition du bacille des crachats ne saurait avoir qu'une signification tout à fait limitée. Si au contraire immédiatement après l'installation du traitement l'élimination des bacilles s'exagère, cela nous semble un signe d'activation des lésions.

3° *Action sur le foyer tuerculeux pulmonaire.* A notre avis les modifications que l'on observe directement sur la lésion sont de loin les meilleurs témoins de l'activité d'un médicament. On apprécie les modifications par l'examen pulmonaire clinique et par la radiologie.

a) L'examen clinique, comme tous les moyens

d'investigation subjectifs ne saurait avoir une valeur très grande. Ses résultats sont variables avec la compétence et les idées préconçues du médecin. Nous ne pouvons insister ici sur cette question suffisamment discutée au point de vue du diagnostic même de la tuberculose pulmonaire.

b) Il en est à peu près de même de la radioscopie. Seule la radiographie doit donc être retenue comme ayant une certaine valeur pour juger des modifications d'un foyer tuberculeux intrapulmonaire. Il semble incontestable qu'actuellement c'est à peu près le seul moyen infaillible pour juger et surtout pour comparer les états successifs d'une lésion.

Voilà donc les trois données, degré d'imprégnation tuberculeuse jugé par le syndrome général, pullulation des microbes controlée par la bacilloscopie et évolution locale de la lésion suivie par des radiographies successives. L'appréciation de l'activité d'un médicament doit obligatoirement s'appuyer sur chacune de ces données et chose capitale l'observation du malade doit être poursuivie pendant très longtemps. Les modifications précoces sont dépourvues de toute valeur et ce n'est qu'après de longs mois et des années que l'on peut porter un jugement sûr concernant la valeur de la substance qui a provoqué les modifications.

La conclusion qu'on tire de ces trois données n'ont encore qu'une valeur relative. Il faudra les comparer à celle que donne l'examen des malades qui n'ont eu que la cure hygiéno-diététique dont nous n'avons

pas le droit de les priver pour expérimenter un médicament à action problématique. Nous croyons qu'en établissant ainsi des statistiques comparatives à l'aide des signes généraux, de la bacilloscopie et la radiographie, comme en a donné l'exemple M. Léon Bernard, on pourra porter un jugement sain sur les substances chimiques préconisées pour le traitement de la tuberculose pulmonaire et éviter les enthousiasmes mal fondés suivis fatalement de déception.

CONCLUSIONS

1° L'étude des substancss chimiques employées dans le traitement de la tuberculose pulmonaire doit comprendre trois sortes de recherches :

a) Etude chimique du bacille tuberculeux,

b) Caractères chimiques du terrain tuberculeux et des lésions tuberculeuses pulmonaires,

c) Et enfin les preuves d'activité de la substance en question. Ces preuves sont acquises par l'expérimentation in vitro à l'aide de cultures de bacilles de Koch et in vivo par l'application du produit sur la tuberculose expérimentale des animaux; la seule preuve véritablement décisive est l'action du médicament sur la tuberculose pulmonaire humaine dont les conditions ne peuvent être réalisées expérimentalement.

2° L'évaluation de l'action thérapeutique chez l'homme doit comprendre les modifications de l'état général, celles de l'élimination du bacille et surtout celles du foyer pulmonaire appréciées par les radiographies successives. Le résultat de ces données doit encore être comparé avec l'évolution de lésions semblables chez les malades non traités.

3° La substance qui pourra un jour être considérée comme le médicament spécifique de la tubercu-

lose pulmonaire doit répondre aux conditions suivantes : elle doit être chimiquement stable, elle doit avoir une affinité élective pour le bacille de Koch et sa voie d'absorption doit être telle qu'elle atteigne rapidement la lésion tuberculeuse avant d'être dilué et neutralisé dans l'organisme.

4° Aucune substance préconisée jusqu'ici ne répond à toutes les conditions, et une recherche méthodique et patiente sera nécessaire pour résoudre ce problème qui est au premier plan de la question de la tuberculose.

Vu, le Président de la Thèse :
Fernand BEZANÇON.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

L. BERNARD : Etude résumée d'une première série de cas de tuberculose pulmonaire traités par le thiosulfate d'or et de sodium. Presse Méd. 17 avril 1926.

L. BERNARD, VALTIS et CH. MAYER : Gaz. Méd. de France, 15 mai 1928.

L. BERNARD et CH. MAYER : Acad. Méd., 19 mars 1929.

—— Presse Méd., 29 mai 1929.

BEZANÇON, PHILIBERT et BOUDIN : Bull. Soc. Etudes scient. Tub. 1923, t. 3, p. 1.

BEZANÇON, BRAUN et AZOULAY : Revue de Tub. avril, 1926.

BONNAMOUR et DELORE : La médication iodée dans la tuberculose pulmonaire. La Clinique, janvier 1926.

BRUHL et BUC : C. R. Soc. Biol. 1913, t. I, p. 880.

CALMETTE : Essais de chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire. Revue de la tub., juin 1922.

CALMETTE et BRETON : Soc. Biol., 7 juin 1913.

CALMETTE, BOQUET et NÈGRE : Revue de la Tub., avril 1926

CANAKIS : Th. de Montpellier, 1922.

H. J. CORPER : J. of. internal diseases, 1914, t. XV, p. 51.

COUTIÈRE : Acad Méd., 20 déc. 1921.

H. DUFOUR : Soc. Méd. Hôp. Paris, 1920, n° 18.

EHRLICH : Grundkage und Erfolge der Chemotherapie, 1911.

ESNAULT et BRON : Soc. Méd. Hôp. Paris, 1920, n° 16.

FERRIER : Guérison de la tuberculose. Paris, 1906.

FROUIN : Soc. Biol., 22 mai 1920.

—— Acad. Mél., 15 juillet 1920.

GRENET et DROUIN : Acad. Méd., 9 mars 1920.

GRIGAUT et TARDIEU : Paris. Méd., 26 juin 1926.

JACQUEROD. Les processus naturels de guérison de la tuberc. pulm. Paris, 1925.

Luton : Revue de la tub. 1894, p. 83.
Meissen : Zeitschr. f. Tub. 1913, t. XXI, p. 5.
Mollard : Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulm. Paris, 1929.
Mouzon : Presse Méd., 16 mai 1929.
—— 25 sept. 1929.
Proskauer et Beck : Zeitschr. f. Hyg. 1894, t. 18, p. 128.
Rémy : Th. de Lyon, 1910.
Rénon : Monde Méd., juillet 1919.
Roshem : Th. Lyon, 1910.
Rogers : British Med. J. 21 oct. 1916.
—— The Lancet, 28 juin 1924.
Rouillard : Presse Méd., 22 nov. 1924.
Roux : Article in traité de Sergent, t. 18.
Sarrazin : Th. Lyon, 1910.
Sergent : Etudes cliniques sur la tuberculose.